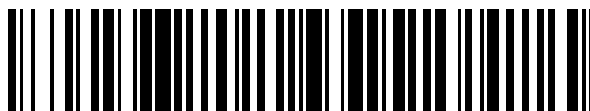


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 950**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2010 E 10751691 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.02.2015 EP 2477660**

54 Título: **Composición farmacéutica con los principios activos metformina y sitagliptina o vildagliptina**

30 Prioridad:

15.09.2009 EP 09170260

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.04.2015

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm , DE**

72 Inventor/es:

**RIMKUS, KATRIN y
STEFAN, RALPH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 532 950 T3

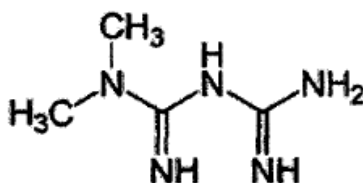
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica con los principios activos metformina y sitagliptina o vildagliptina

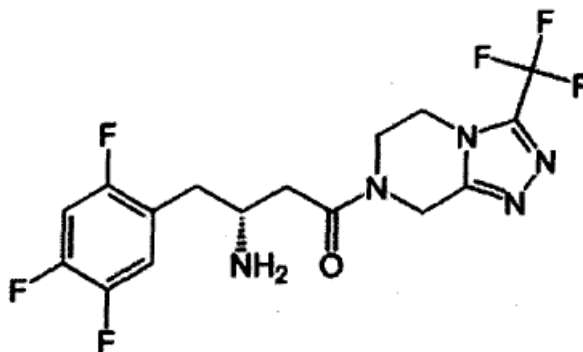
5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende el principio activo metformina en combinación con uno de los principios activos sitagliptina o vildagliptina. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de la composición farmacéutica mencionada.

10 Metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas, que se utiliza en la diabetes no dependiente de insulina (Diabetes mellitus tipo 2) y en particular en el sobrepeso y la obesidad. La metformina es uno de los antidiabéticos que se utilizan desde hace más tiempo. En el caso de la metformina se trata de la siguiente fórmula estructural 1,1-dimetilbiguanida:

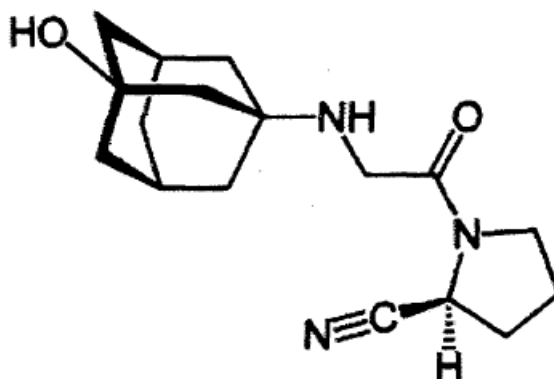


15 La metformina se encuentra disponible en concentraciones activas de 500 mg, 850 mg y 1000 mg, para poder efectuar un ajuste de la glucemia individual. Los comprimidos se administran por vía oral. La metformina se utiliza en primer lugar como monosustancia. Si con ello no se ajustara una disminución de la glucemia suficiente, entonces se conoce combinar el principio activo con otros antidiabéticos orales, tal como los inhibidores de dipeptidil-peptidasa-4.

20 Inhibidores de dipeptidil-peptidasa-4 conocidos son por ejemplo sitagliptina y vildagliptina. En el caso de sitagliptina se trata de (*R*)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazol[4,3-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,3,5-trifluorofenil)butan-1-ona, que presenta la siguiente fórmula estructural:



25 En el caso de vildagliptina se trata de (2*S*)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo con la siguiente fórmula estructural:



30 La sitagliptina puede obtenerse con los nombres comerciales Januvia® y Xelevia®. Preparaciones de combinación de sitagliptina y metformina pueden obtenerse con los nombres comerciales Janumet® y Velmevia®. La vildagliptina puede obtenerse como fármaco con el nombre comercial Galvus®, una preparación de combinación de vildagliptina y metformina puede obtenerse con el nombre comercial Eucreas®.

Las preparaciones de combinación de metformina y vildagliptina se describen en el documento WO 2007/041053. Los comprimidos que se dan a conocer pueden contener, además de los principios activos, agentes auxiliares habituales, tal como por ejemplo cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y colorantes. Como lubricante se mencionan a modo de ejemplo dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, almidón, talco, fosfato de calcio, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa y celulosa microcristalina. El lubricante podrá estar presente en una cantidad de hasta el 6 % en peso. En los ejemplos se producen los comprimidos mediante procedimientos de granulación en húmedo.

El documento WO 2007/078726 da a conocer preparaciones de combinación, que contienen del 3 al 20 % en peso de inhibidor de dipeptidilpeptidasa-4, del 25 al 94 % en peso de clorhidrato de metformina, del 0,1 al 10 % en peso de lubricante y del 0 al 35 % en peso de aglutinante. Como lubricante se mencionan estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio y aceite de ricino hidrogenado. Preferentemente los comprimidos, que se producen en los ejemplos mediante procedimientos de granulación en húmedo, contienen sólo hasta el 2 % en peso de lubricante.

Las preparaciones de combinación descritas en el estado de la técnica presentan la desventaja de que los comprimidos sólo pueden producirse mediante granulación en húmedo, dado que en el caso del principio activo metformina se trata de un principio activo que puede comprimirse de manera inadecuada. En el caso de la granulación en húmedo existe sin embargo el riesgo de que el principio activo o bien se descomponga mediante interacciones con el disolvente utilizado y se formen productos de degradación indeseados.

Existe por lo tanto además una necesidad de composiciones farmacéuticas, que contengan el principio activo metformina en combinación con uno de los principios activos sitagliptina o vildagliptina, y que puedan producirse mediante un procedimiento sencillo, preferentemente mediante compresión directa. Además, es deseable que los comprimidos obtenidos presenten una dureza adecuada para el lacado de > 100 kN. Al mismo tiempo, los comprimidos no deben volverse demasiado grandes mediante la adición de agentes auxiliares adicionales, de modo que provoquen dificultades para tragarse durante su administración. Por último, los agentes auxiliares tienen que seleccionarse de modo que esté garantizada una liberación rápida de los principios activos a partir del comprimido.

Estos objetivos se consiguen sorprendentemente de acuerdo con la invención administrando los principios activos junto con más del 10 % en peso de lubricante con respecto a la composición farmacéutica, siendo el lubricante polietilenglicol o una mezcla de polietilenglicol con uno o varios lubricantes distintos. El uso de mayores concentraciones de lubricante en la composición farmacéutica es tanto más sorprendente, como es conocido, que la ventaja de su efecto lubricante se opone con frecuencia a la desventaja de la hidrofobización del material y con ello una prolongación del tiempo de descomposición o de la velocidad de disolución del comprimido, por lo que los lubricantes se utilizarán en una concentración lo más baja posible (Schmidt Christin, Wirk- und Hilfsstoffe, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999). En contra de estas desventajas conocidas de lubricantes se encontró en el presente caso que cuando el lubricante es o comprende polietilenglicol, éste puede utilizarse en una concentración mayor de más del 10 % en peso y a pesar de esto obtenerse comprimidos con alta velocidad de disolución, que pueden producirse además mediante compresión directa y que presentan una dureza comparable por ejemplo para el lacado.

La presente invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica, que comprende el principio activo metformina o una sal farmacéuticamente compatible de la misma en combinación con uno de los principios activos sitagliptina o vildagliptina o una sal farmacéuticamente compatible de uno de estos principios activos así como más del 10 % en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición, en la que el lubricante es polietilenglicol o una mezcla de polietilenglicol con uno o varios lubricantes distintos.

En el caso de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se trata de una composición con una dosis fija de los principios activos, en la que ambos principios activos están contenidos conjuntamente en una dosis unitaria, en particular un comprimido.

El principio activo metformina se utiliza en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente como sal farmacéuticamente compatible y en particular como sal de clorhidrato.

El principio activo sitagliptina se utiliza preferentemente en forma de una sal farmacéuticamente compatible. Las sales farmacéuticamente compatibles de la sitagliptina se describen por ejemplo en el documento WO 2003/004498. De manera especialmente preferente se utiliza sitagliptina como su sal de fosfato, en particular como fosfato monohidratado. La sal correspondiente así como su producción se dan a conocer en el documento WO 2005/003135. Como alternativa, el principio activo sitagliptina puede utilizarse como clorhidrato, sulfato, mesilato, besilato, tosilato o sal de ácido mono-, di- o tricarbóxico. Los ácidos carbóxicos adecuados tienen la estructura R¹-COOH, en la que R¹ es hidrógeno, carboxilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄ y el grupo alquilo o grupo alquenilo puede estar sustituido con 1-2 restos carboxilo, 1-3 restos hidroxilo, 1-3 restos amino, 1-3 restos fenilo y/o 1-3 restos alquilo C₁₋₅. Ácidos carbóxicos preferidos son ácido fumárico, ácido malónico, ácido málico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido aspártico y ácido mandélico.

El principio activo vildagliptina puede utilizarse en forma de su base libre o, en caso deseado, en forma de una sal farmacéuticamente compatible de la misma. Sales farmacéuticamente compatibles de la vildagliptina se dan a conocer en el documento WO 2000/034241.

5 Las cantidades de principio activo en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención pueden seleccionarse libremente por el experto en función de la dosificación deseada. Preferentemente, la composición farmacéutica contiene del 25 a menos del 87 % en peso clorhidrato de metformina, del 3 al 20 % en peso de sitagliptina o vildagliptina o una sal farmacéuticamente compatible de uno de estos principios activos, calculado a base de la base libre del principio activo, y más del 10 al 30 % en peso de lubricante, en cada caso con respecto al peso total de la composición. En este sentido, ha de prestarse atención a que los datos en % en peso en el presente caso, siempre que se refieran al peso total de la composición, se refieren al peso de la composición, sin embargo sin recubrimientos de comprimido dado el caso presentes en forma de capas de laca, etc.

15 Preferentemente, las cantidades de principio activo se seleccionan de modo que una dosis unitaria de la composición farmacéutica contiene 50 mg o 100 mg de sitagliptina o vildagliptina, en cada caso calculado a base de la base libre del principio activo, así como 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina. Un comprimido especialmente preferido contiene 50 mg de sitagliptina o vildagliptina, calculado a base de la base libre del principio activo, y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

20 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene, además de los principios activos, como constituyente adicional obligatorio, más del 10 % en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición. El lubricante es a este respecto o bien polietilenglicol o bien una mezcla de polietilenglicol con uno o varios lubricantes distintos. Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene del 12 al 28 % en peso, más preferentemente más del 15 al 28 % en peso, por ejemplo del 15,1 al 24 % en peso, de manera especialmente preferente del 16 al 24 % en peso, tal como por ejemplo aproximadamente el 19 % en peso de lubricante, en cada caso con respecto al peso total de la composición.

30 El polietilenglicol utilizado tiene preferentemente un peso molecular de al menos 1000 g/mol. Preferentemente el peso molecular del polietilenglicol se encuentra en un intervalo de 1000 a 20000 g/mol, de manera especialmente preferente en un intervalo de 6000 a 10000 g/mol. Un polietilenglicol preferido es PEG 8000.

35 Cuando el lubricante es una mezcla de polietilenglicol y uno o varios lubricantes distintos, entonces el polietilenglicol puede mezclarse con lubricantes conocidos convencionales, tal como por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado, talco, ácido fumárico, almidones, tal como por ejemplo almidón de guisante, de trigo, de maíz, de patata, de centeno, de arroz, de alga o de tapioca, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, fosfato de calcio, estearato de aluminio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, celulosa y celulosa microcristalina. Preferentemente, el polietilenglicol se mezcla con uno o varios lubricantes distintos, seleccionados del grupo, que consiste en talco, almidón y laurilsulfato de sodio.

40 La relación de mezclado de los lubricantes utilizados puede seleccionarse libremente por el experto en función de las propiedades deseadas de la composición farmacéutica. Preferentemente, la mezcla de lubricantes contendrá al menos el 10 % en peso, preferentemente al menos el 50 % en peso y de manera especialmente preferente al menos el 85 % en peso de polietilenglicol con respecto al peso total del lubricante.

45 Para influir en las propiedades de liberación de la composición farmacéutica, puede usarse como aditivo lubricante laurilsulfato de sodio. En este caso, la cantidad del laurilsulfato de sodio utilizado asciende preferentemente a del 0,5 al 2 % en peso con respecto al peso total de la composición.

50 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener además de los principios activos y el lubricante también agentes auxiliares farmacéuticos habituales adicionales, tal como por ejemplo antioxidantes, aglutinantes, emulsionantes, colorantes, cargas y disgregantes. En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica no contiene sin embargo además de los dos principios activos (pudiendo encontrarse el principio activo clorhidrato de metformina en mezcla con Aerosil (ácido silícico coloidal)) y el lubricante ninguna sustancia contenida adicional. De manera especialmente preferente la composición farmacéutica se compone de los dos principios activos, Aerosil y polietilenglicol. Como alternativa, la composición farmacéutica puede componerse de los dos principios activos, dado el caso Aerosil, polietilenglicol y un aglutinante, por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP).

60 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede encontrarse en forma de comprimidos. Estos pueden obtenerse preferentemente mediante compresión directa o procedimientos, que contienen granulación en húmedo o en fundido. Preferentemente los comprimidos se obtienen mediante compresión directa.

65 Cuando se desee, los comprimidos pueden estar dotados de uno o varios recubrimientos, por ejemplo un recubrimiento de película. Recubrimientos correspondientes son conocidos por el experto.

Por último, la presente invención se refiere también a un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica descrita tal como anteriormente, en la que los principios activos se mezclan con el lubricante y dado el caso agentes auxiliares adicionales y la mezcla así obtenida se comprime dado el caso después de tamizado y/o granulación para dar comprimidos. Preferentemente, la mezcla no se granula antes de la compresión, sino se comprime directamente para dar comprimidos. Como alternativa, la mezcla puede conformarse mediante granulación en húmedo o en seco o granulación en fundido en primer lugar dando un granulado y comprimirse a continuación para dar comprimidos.

En una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se ajusta el contenido de agua de la mezcla antes de la compresión a del 2 al 3 % en peso con respecto al peso total de la mezcla. De este modo se mejoran las propiedades de la mezcla en particular para la compresión directa. El ajuste del contenido de agua puede tener lugar antes o después del tamizado de la mezcla.

La figura adjunta 1 muestra los perfiles de liberación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención de acuerdo con el Ejemplo 1 para los dos principios activos sitagliptina y metformina en comparación con la preparación comercial Janumet®.

La Figura 2 muestra los perfiles de liberación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención de acuerdo con el Ejemplo 3 para los dos principios activos sitagliptina y metformina en comparación con la preparación comercial Janumet®.

La invención se explica en detalle ahora mediante los siguientes Ejemplos, sin que estos deban interpretarse de manera limitante.

Ejemplo 1

Principios activos y agentes auxiliares	[mg/comprimido]	[%]	Pesada [g/preparación]
Fosfato de sitagliptina monohidratado (79,2%)	63,13	4,79	1,26
Clorhidrato de metformina (99,6%) Aerosil 0,5%	1004,02	76,23	20,08
PEG 8000	250,00	18,98	5,00

El clorhidrato de metformina como mezcla con Aerosil al 0,5% se mezcló con fosfato de sitagliptina monohidratado y PEG durante 15 minutos en el mezclador de gravedad a 23 rpm en la Turbula T10B. La mezcla se colocó a través de un tamiz de 0,6 mm y se comprimió a continuación en una prensa excéntrica. El tamaño de comprimido ascendió a 21x11 mm.

Los comprimidos se recubrieron a continuación en un aparato de recubrimiento de tambor (Lödige LHC 25) con el 0,35 % en peso de Opadry II (15 % en peso en agua).

El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos se midió para los principios activos sitagliptina y metformina con el uso de 900 ml de tampón fosfato, pH 6, a 37 °C y 75 rmp según el método de Paddle (USP App. II). Los perfiles de disolución para los dos principios activos están representados en la Figura 1, estando representados conjuntamente los perfiles de disolución para los dos principios activos sitagliptina y metformina para el producto comercial Janumet® para la comparación. Se reconoce que los comprimidos de acuerdo con la invención liberan los principios activos incluso más rápido que el producto comercial.

Ejemplo 2

Principios activos y agentes auxiliares	[mg/comprimido]	[%]	Pesada [g/preparación]
Vildagliptina	50,45	3,87	1,01
Clorhidrato de metformina (99,6%) Aerosil 0,5%	1004,02	76,97	20,08
PEG 8000	250,00	19,16	5,00

La producción de los comprimidos tuvo lugar tal como en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Principios activos y agentes auxiliares	[mg/comprimido]	[%]	Pesada [g/preparación]
Fosfato de sitagliptina monohidratado (79,2%)	63,13	4,79	9,47
Clorhidrato de metformina (99,6%) Aerosil 0,5%	1004,02	76,23	150,60
PEG 8000	250,00	15,18	30,00

ES 2 532 950 T3

PVP	50,00	3,80	7,50
-----	-------	------	------

La mezcla de principios activos y agentes auxiliares se fundió y se procesó dando un granulado. El granulado se comprimió tal como en el Ejemplo 1 para dar comprimidos.

- 5 Los comprimidos se recubrieron a continuación en un aparato de recubrimiento de tambor (Lödige LHC 25) con el 0,35 % en peso de Opadry II (15 % en peso en agua).

Los perfiles de disolución de los comprimidos obtenidos se determinaron tal como en el Ejemplo 1 y están reproducidos en la Figura 2.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica, que comprende el principio activo metformina o una sal farmacéuticamente compatible de la misma en combinación con uno de los principios activos sitagliptina o vildagliptina o una sal farmacéuticamente compatible de uno de estos principios activos así como más del 10 % en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición, en la que el lubricante es polietilenglicol o una mezcla de polietilenglicol con uno o varios lubricantes distintos.
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el principio activo metformina como sal de clorhidrato.
- 15 3. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende el principio activo sitagliptina como sal de fosfato, en particular como fosfato monohidratado.
- 20 4. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende del 25 a menos del 87 % en peso de clorhidrato de metformina, del 3 al 20 % en peso de sitagliptina o vildagliptina o una sal farmacéuticamente compatible de uno de estos principios activos, calculado a base de la base libre del principio activo, y más del 10 al 30 % en peso de lubricante, en cada caso con respecto al peso total de la composición.
- 25 5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende del 12 al 28 % en peso, preferentemente más del 15 al 28 % en peso de lubricante, con respecto al peso total de la composición.
- 30 6. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que el lubricante comprende polietilenglicol con un peso molecular de al menos 1000 g/mol.
- 35 7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el lubricante comprende polietilenglicol con un peso molecular de 1000 a 20000 g/mol, preferentemente de 6000 a 10000 g/mol.
- 40 8. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que el lubricante es una mezcla de polietilenglicol con uno o varios lubricantes distintos, seleccionados del grupo que consiste en talco, almidón y laurilsulfato de sodio.
- 45 9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la mezcla contiene al menos el 10 % en peso, preferentemente al menos el 50 % en peso de polietilenglicol con respecto al peso total del lubricante.
10. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, que contiene del 0,5 al 2 % en peso de laurilsulfato de sodio con respecto al peso total de la composición.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que se encuentra como comprimido, preferentemente como un comprimido que se obtiene mediante compresión directa o granulación en húmedo.
12. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que los principios activos se mezclan con el lubricante y dado el caso agentes auxiliares adicionales y la mezcla así obtenida se comprime dado el caso después de tamizado y/o de granulación para dar comprimidos.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el contenido de agua en la mezcla se ajusta a del 2 al 3 % en peso con respecto al peso total de la mezcla.

Figura 1

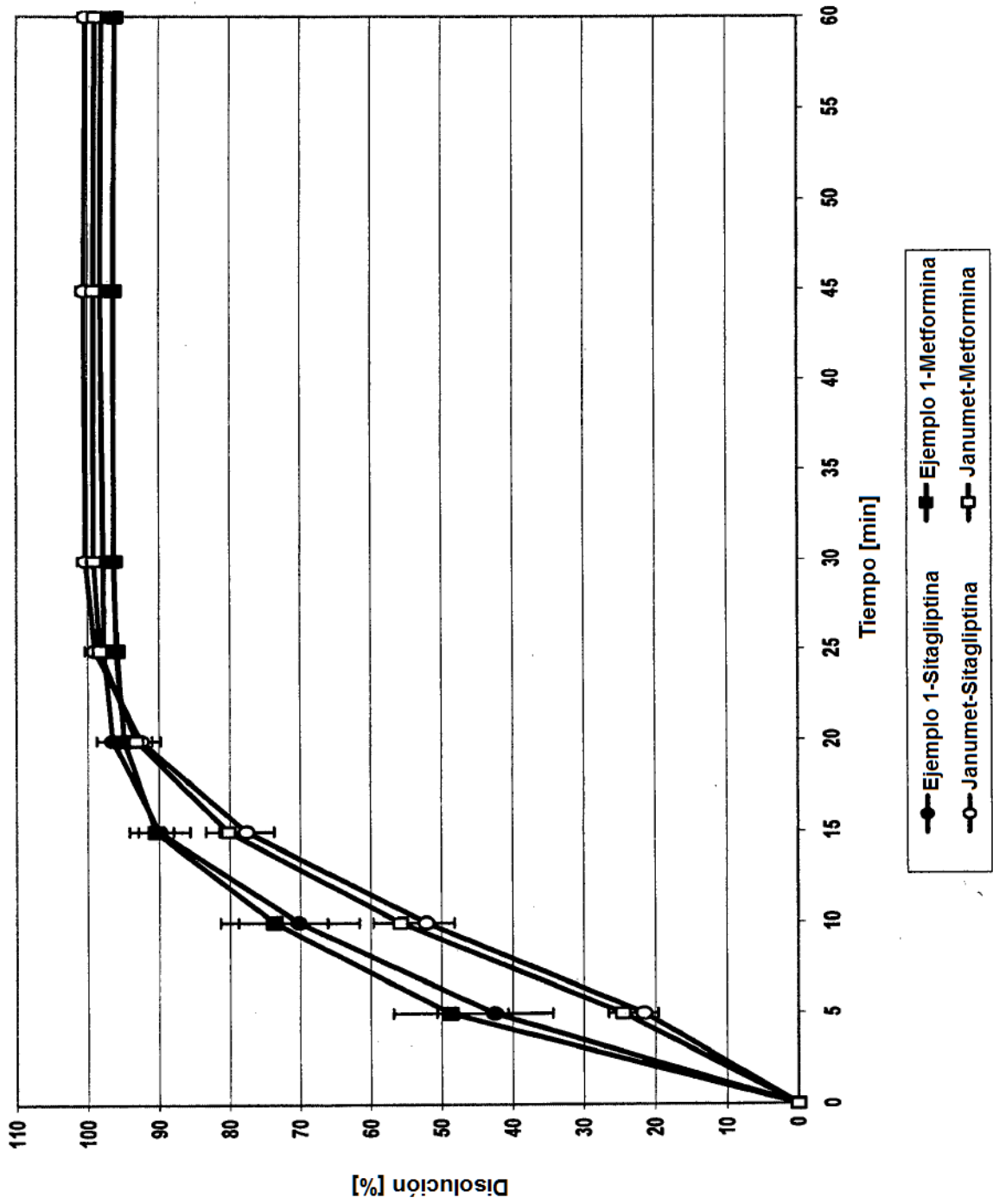


Figura 2

